

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska**  
**dijagnostika**

**Jelena Pavlović**

**CITODIJAGNOSTIKA U PROGRAMU**  
**RANOG OTKRIVANJA RAKA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska  
dijagnostika**

**Jelena Pavlović**

**CITODIJAGNOSTIKA U PROGRAMU RANOG  
OTKRIVANJA RAKA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren u: KBC-u Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Branka Lončar

Rad ima 33 lista i 7 tablica.

## **ZAHVALE**

Srdačno zahvaljujem doc. dr. sc. Branki Lončar na susretljivosti, predanoj pomoći, vodstvu i brojnim stručnim savjetima pri izradi ovog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima te kolegama na ljubavi, strpljenju i razumijevanju i podršci.

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
1.1 Rak dojke .....	1
1.2. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj .....	2
1.3 Multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju raka dojke .....	2
1.4. Klasifikacija mamografskih nalaza .....	4
1.5. Klasifikacije citoloških nalaza .....	5
2. Ciljevi rada .....	6
3. Ispitanice i metode .....	7
3.1 Ispitanice .....	7
3.2 Metode .....	7
3.3 Statističke metode.....	7
4. Rezultati .....	9
5. Rasprava .....	16
6. Zaključak .....	21
7. Sažetak .....	22
8. Summary .....	23
10. Literatura .....	24
11. Životopis .....	28

## **POPIS KRATICA**

**BI-RADS** – engl. breast imaging reporting and data system

**BRCA 1, BRCA 2** – engl. breast cancer gene

**HER2** – engl. human epidermal growth factor receptor 2

**PHD** – patohistološka dijagnoza

**WHA** – engl. World Health Assembly

## **1. UVOD**

### **1.1 Rak dojke**

Rak dojke najčešći je zloćudni tumor u žena. Čini oko 25 % tumora i uzrokuje oko 15 % smrtnosti zbog raka, a najčešće nastaje proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktalno-lobularnih jedinica (1). Razvojem bolesti maligne stanice ulaze u krvni i limfni sustav te se šire u druge dijelove tijela. Najčešće se pojavljuje kod žena iznad pedesete godine, no mogu oboljeti i znatno mlađe žene.

Najznačajniji rizični čimbenici koji su povezani s nastankom i razvojem raka su: dob (rizik je veći u postmenopauzi i povećava se starenjem), nasljeđe (mutacije gena BRCA 1 i BRCA 2) te hormonalni utjecaj (nerađanje ili pak rađanje prvog djeteta iza tridesete godine života, nedojenje, uporaba oralnih kontraceptiva), pušenje, nedovoljna tjelesna aktivnost i stres (2).

Unatoč sve ranijem otkrivanju, suvremenim dijagnostičkim i terapijskim postupcima te nacionalnim programima ranog otkrivanja, rak dojke još uvijek je kod velikog broja bolesnica fatalna bolest (3).

U razvijenim zemljama posljednjih je dvadeset godina došlo do značajnog smanjenja smrtnosti od raka dojke (za više od 30 %), što je rezultat postavljanja dijagnoze u ranijim stadijima bolesti i rane primjene sistemskog liječenja. Svake godine u svijetu dijagnosticira se više od 1 700 000 novih slučajeva raka dojke, a oko 500 000 žena umre od te zloćudne bolesti. Znatno je češći u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju nego u nerazvijenim zemljama istoka. U razvijenim zemljama pojavljuje se kod jedne od osam žena. Usprkos visokoj incidenciji, smrtnost od raka dojke u zemljama Europske Unije i u SAD-u kontinuirano se smanjuje posljednjih dvadesetak godina. U Hrvatskoj se kod 46 % žena otkriva tumor u lokaliziranom stadiju (4). Prema posljednjim podacima Registra za rak u Hrvatskoj, u 2015. godini su zabilježene 2748 novooboljele žene (stopa 126,3/100.000), a od ove zloćudne bolesti su u 2017. godini umrle 853 žene (stopa 40,0/100.000) (5).

### **1.2. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj**

Maligne bolesti su jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj. Prepoznavši veličinu ovog javnozdravstvenog problema, a sukladno preporukama Međunarodne agencije za istraživanje raka i Vijeća Europe, Vlada Republike Hrvatske je na

sjednici održanoj 29. lipnja 2006. godine usvojila Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Programom su obuhvaćene sve žene u Republici Hrvatskoj u dobi od 50 do 69 godina. Ciljevi programa su smanjiti mortalitet od raka dojke za 15 – 25 %, otkriti rak dojke u što većem postotku u početnom stadiju te poboljšati kvalitetu življenja bolesnica s rakom dojke. Osnovna metoda probira je mamografija – rendgenski pregled dojki kojim se promjene na dojci mogu otkriti u prosjeku oko dvije godine ranije od običnog kliničkog pregleda. Svake dvije godine se u okviru programa probira na mamografski pregled pozivaju žene u dobi između 50 i 69 godina. Više od 90 % bolesnica s rakom dojke se može izliječiti ako se dijagnoza postavi u početnom stadiju i bolest ispravno liječi. Petogodišnje preživljenje je u tom slučaju 96 % (6).

Program ranog otkrivanja raka dojke u Hrvatskoj u skladu je s odrednicama Nacionalne strategije prevencije i ranog otkrivanja raka, koje su dio cjelokupne strategije razvoja zdravstva. Program je sukladan Rezoluciji o prevenciji i kontroli karcinoma (WHA 58.22 „Cancer prevention and control“), koju je usvojila Svjetska zdravstvena skupština na svom 58. zasjedanju u Ženevi 2005. godine da bi ukazala na rastući problem karcinoma u svijetu (7).

### **1.3. Multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju raka dojke**

Multidisciplinarni pristup podrazumijeva zajednički pristup različitih specijalnosti oboljelima od raka dojke, kojim se postižu 20 % bolji rezultati u liječenju oboljelih žena. Multidisciplinarni tim za dojku čine: dijagnostički tim (radiolog, citolog, patolog i specijalist nuklearne medicine), terapijski tim (kirurg i onkolog) i rehabilitacijski tim (fizijatar, psihijatar i psiholog) (8).

Uvođenje programa probira za rak dojke dovelo je u mnogim zemljama do široke upotrebe minimalno invazivnih dijagnostičkih postupaka. Jedan od učinaka programa probira za rak dojke bilo je i usmjeravanje dijagnostičkog procesa za promjene u dojci, što i jest dovelo do primjene danas općeprihvaćenoga koncepta za pregled palpabilnih i radiološki (slikovnim metodama) otkrivenih nepalpabilnih promjena dojke. Većina europskih zemalja, a među njima i Republika Hrvatska, usvojila je pristup tzv. trostrukog testa, čiji je dio aspiracijska biopsija tankom iglom (citološka punkcija) (9).



Trostruki test uključuje: klinički pregled s anamnezom, radiološki pregled – mamografiju i/ili ultrazvuk te neekscizijsku biopsiju – aspiracijsku biopsiju tankom iglom i/ili *core* biopsiju. Trostruki je test pozitivan ako je bilo koja od triju komponenata pozitivna, a negativan ako su sve tri komponente negativne. Za točnu interpretaciju ukupnog nalaza bitna je uska suradnja kliničara, radiologa, citologa i patologa. Bez obzira na to je li riječ o probiru ili dijagnostici, osnovni je cilj trostrukog testa postavljanje dijagnoze većine promjena bez ekscizijske biopsije. U slučaju neslaganja nalaza pojedinih komponenata trostrukog testa obvezna je dodatna pretraga koja uključuje i ekscizijsku biopsiju. S druge strane, kod benigne je dijagnoze eliminirana potreba ekscizijske biopsije, moguće je praćenje i kasnije planiranje operativnog zahvata (10).

Točnost dijagnoze raka dojke pri kliničkom pregledu je čak 70 %. Točnost mamografije ili citološke punkcije jest između 78 % i 82 % . Postoje brojna izvješća koja naglašavaju da ako se kombiniraju klinički pregled, mamografija i citološka punkcija, točnost dijagnoze doseže 100 % (11).

Danas se prema stadiju bolesti i tipu tumora prema molekularnoj klasifikaciji određuje daljnje onkološko liječenje jer se u većine bolesnica može procijeniti ishod liječenja i odgovor na terapiju (12).

Liječenje se vrši hormonskom terapijom, kemoterapijom ili radioterapijom. Danas se svim ženama s otkrivenim rakom dojke određuje hormonska ovisnost tumora procjenom statusa hormonskih receptora na tkivu primarnog tumora ili presadnice. Sve bolesnice s hormonski ovisnim rakom dojke trebaju biti liječene hormonskom terapijom, neovisno o dobi (menopauzalnom statusu). Osnovne su prednosti hormonske terapije dobra učinkovitost i podnošljivost, niska cijena, ciljano djelovanje na određene tumore (hormonski ovisne) te peroralna primjena. Kemoterapija se nakon primarnog kirurškog liječenja primjenjuje s ciljem uništavanja eventualnih mikropresadnica. Preporučuje se većini bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti te bolesnicama s HER2-pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima i određenim bolesnicama s pozitivnim limfnim čvorovima aksile. Radioterapija podrazumijeva primjenu ionizirajućeg zračenja u terapijske svrhe, a provodi se s ciljem sprječavanja lokalnog povrata bolesti (3).

#### 1.4. Klasifikacija mamografskih nalaza

Mamografija je rendgenski pregled dojki kojim se otkrivaju tumori i druge promjene uključujući i neke koje su premalene da bi se mogle napipati. Dokazano je da mamografija bilježi promjene na dojci prosječno oko dvije godine ranije od običnog kliničkog pregleda zasnovanog na pojavi simptoma ili opipljive kvržice (7).

Kod masovne primjene mamografije javlja se problem tumačenja, procjene i podjele nalaza. Da bi se postigla jednoznačnost u tumačenju nalaza, razvijen je sustav standardiziranog očitavanja i kategoriziranja mamografskih nalaza. Najčešće korištena kategorizacija u tu svrhu je *Breast Imaging Reporting and Data System* – skraćeno BI-RADS. Tu klasifikaciju donijelo je tijelo nazvano *American College of Radiology* 1992. godine. Od svojeg prvog izdanja 1992. godine klasifikacija je doživjela već pet obnovljenih izdanja i osim u SAD-u ušla u rutinsku uporabu širom svijeta (13, 14).

Prema BI-RADS klasifikaciji nalaze mamografskih snimanja klasificira se u 7 kategorija: BI-RADS 0 – 6 . Temelj te kategorizacije je kvantifikacija vjerojatnosti da je lezija uočena na mamografiji zloćudna:

- BI-RADS 0 – nejasan nalaz, potrebne su dodatne pretrage ili usporedba s ranijim mamogramima
- BI-RADS 1 – negativan nalaz, tj. bez uočljivih promjena
- BI-RADS 2 – benigni nalaz, tj. nalaz zasigurno dobroćudnih promjena. Obično se radi o cisti ili dobroćudnom fibroadenom
- BI-RADS 3 – vjerojatno benigni nalaz, tj. nalaz najvjerojatnije benignih promjena
- BI-RADS 4 – suspekt (sumnjiva) promjena; potrebna je što brža daljnja citološka ili patohistološka obrada da bi se potvrdila ili isključila sumnja
- BI-RADS 5 – visoko suspektna maligna promjena; nalaz koji najvjerojatnije upućuje na rak dojke
- BI-RADS 6 – odgovara lezijama koje su već dokazani rak dojke; treba odmah planirati kirurško, onkološko i radioterapijsko liječenje.

## **1.5. Klasifikacija citoloških nalaza**

Aspiracijska biopsija tankom iglom dio je trostrukog testa. Citološka je punkcija minimalno invazivna metoda prijeoperativne tkivne dijagnostike koju provodi citolog kao član dijagnostičkog dijela multidisciplinarnog tima za dojku (8).

U skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici raka dojke, u Republici Hrvatskoj je, kao i u većini europskih zemalja, a i prema preporukama Radne grupe Hrvatskog društva za kliničku citologiju, u uporabi sustav klasifikacije za aspiracijsku citologiju dojke koji čine sljedeće kategorije (C1 – C5) (15, 16):

1. **C1** – uzorak je neodgovarajući
2. **C2** – benigna promjena
3. **C3** – atipična promjena, vjerojatno benigna
4. **C4** – sumnjiva (suspektna) promjena, vjerojatno maligna
5. **C5** – maligna promjena.

## **2. CILJEVI**

Ciljevi su ovog rada:

1. učiniti usporedbu citološke i patohistološke dijagnoze kod ispitanica s BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijama mamografskih nalaza
2. odrediti vrijednosti citologije u dijagnostici promjena u dojci otkrivenih kroz provedbu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke u Osječko-baranjskoj županiji.

### **3. ISPITANICE I METODE**

#### **3.1. Ispitanice**

Istraživanje je obuhvatilo ispitanice kojima je tijekom tri ciklusa (2006. – 2014. godine) Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke u Osječko-baranjskoj županiji mamografski nalaz klasificiran BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijama mamografskih nalaza te kojima je tijekom dodatne dijagnostičke obrade učinjena i citološka punkcija palpabilne promjene i/ili ultrazvučni pregled i ultrazvukom vođena punkcija nepalpabilne promjene u dojci.

#### **3.2. Metode**

Analizirali smo citološke nalaze punktata promjena u dojci koji su bojeni May- Grunvald-Giemsijevom metodom i klasificirani u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici raka dojke (C1 – C5). Citološki nalazi uspoređeni su s patohistološkom dijagnozom (PHD) istih promjena. Kao baza podataka korištena je medicinska dokumentacija Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (ZZJZ OŽB) te medicinska dokumentacija citoloških i patohistoloških nalaza Kliničkog zavoda za kliničku citologiju KBC-a Osijek.

#### **2.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Numerički podatci predstavljeni su medijanom i interkvartilnim rasponom (17). Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ .

Za ocjenu dijagnostičke vrijednosti citološkog nalaza punktata dojke odredili smo osjetljivost (O), specifičnost (S) i prediktivne vrijednosti (PV) usporedbom s patohistološkim nalazom, izračunavanjem točno pozitivnih (TP), točno negativnih (TN), lažno pozitivnih (LP) i lažno negativnih nalaza (LN).

Osjetljivost je indikator pouzdanosti testa da otkrije bolest, a opisuje vjerojatnost da će neka osoba s ciljanim poremećajem na ispitivanju biti pozitivna. Izračunava se prema formuli  $TP/TP + LN$ .

Specifičnost je indikator sposobnosti testa da zdrave osobe označi nalazom bez abnormalnosti, a opisuje vjerojatnost da će osoba bez ciljanog poremećaja na ispitivanju biti negativna. Izračunava se prema formuli  $TN / (TN + LP)$ .

Prediktivne vrijednosti ukazuju na učinkovitost pretrage. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) predstavlja proporciju točno prepoznatih osoba s bolesti u odnosu na sve osobe s pozitivnim nalazom. Izračunava se prema formuli  $TP / (TP + LP)$ .

Negativna prediktivna vrijednost (NPV) predstavlja proporciju točno prepoznatih osoba bez bolesti u odnosu na sve osobe s negativnim nalazom. Izračunava se prema formuli  $TN / (TN + LN)$  (18).

Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

#### 4. REZULTATI

Tijekom provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke u Osječko-baranjskoj županiji od 1. listopada 2006. do 31. prosinca 2014. godine, a prema podacima Službe za javno zdravstvo ZZJZ OBŽ-a, na mamografski je pregled pozvano 132 749 žena, a odazvalo se 58 313 (44 %) žena. Otkrivene su 292 bolesnice oboljele od raka dojke. Kod 155 (53,8 %) ispitanica otkrivena je bolest u ranoj fazi, a kod 43 (14,7 %) ispitanice dijagnosticirana je lokalno uznapredovala bolest. Kod 90 (30,8 %) ispitanica utvrđene su regionalne i udaljene metastaze. Za 4 ispitanice nije utvrđen stupanj proširenosti bolesti.

Istraživanje je obuhvatilo 1554 ispitanice kojima je tijekom provedbe programa probira za rak dojke mamografski nalaz klasificiran BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijom. U okviru trostrukog testa ispitanice su upućene na daljnju obradu te im je u KBC-u Osijek učinjeno dodatno oslikavanje (ultrazvuk) i ultrazvukom vođena citološka punkcija.

Citološki nalazi klasificirani su u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici raka dojke (C1 – C5) i uspoređeni s patohistološkom dijagnozom (PHD) (Tablica 1.).

Kod 100 ispitanica učinjena je usporedba patohistološkog nalaza promjene u dojci s nalazom citološke punkcije. U toj grupi ispitanica mamografski nalaz njih 95 (95 %) bio je suspektan i visoko suspektan na malignu bolest (BI-RADS 4 i BI-RADS 5).

**Tablica 1.** Raspodjela BI-RADS kategorija i patohistoloških / citoloških nalaza (N = 100)

BI-RADS		PHD/CITOLOGIJA
BI-RADS 3	1161 (74,7 0 %)	5 (5,0 %)
BI-RADS 4	319 (20,6 %)	55 (55,0 %)
BI-RADS 5	74 (4,7 %)	40 (40,0 %)
<b>Ukupno</b>	<b>1554 (100,0 %)</b>	<b>100 (100,0 %)</b>

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanica za koje je učinjena usporedba citološkog i patohistološkog nalaza iznosi 60 godina, s granicama interkvartilnog raspona 53 do 64,5 godina.

Maligna je bolest dojke patohistološki potvrđena u 77 ispitanica sa suspektnim i visoko suspektnim kategorijama mamografskih nalaza (BI-RADS 4 i BI-RADS 5). Malignu su bolest dojke imale i 2 ispitanice s mamografskim nalazom koji je upućivao na benignu bolest dojke (BI-RADS 3).

Benigna je bolest dojke patohistološki potvrđena kod 21 ispitanice, a maligna bolest kod 79 ispitanica. Kategorije BI-RADS 3 i BI-RADS 4 mamografskih nalaza učestalije su kod ispitanica s benignom bolesti dojke u odnosu na ispitanice s malignom bolesti dojke ( $p = 0,027$  i  $p < 0,001$ ). Kategorija BI-RADS 5 učestalija je kod ispitanica s malignom bolesti dojke ( $p < 0,001$ ) (Tablica 2.).

**Tablica 2.** Raspodjela mamografskih i patohistoloških nalaza (N = 100)

	PHD benigno	PHD maligno	Ukupno	p*
BI-RADS 3	3 (3/21)	2 (2/79)	5/100	0,027
BI-RADS 4	18 (18/21)	37 (46,8 %)	55 (55 %)	0,001
BI-RADS 5	-	40(50,6 %)	40 (40 %)	< 0,001
<b>Ukupno</b>	<b>21</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	

\*Z-test razlike u proporcijama

Citološkom je punkcijom promjene u dojci kod triju ispitanica s mamografskim BI-RADS 3 nalazom postavljena sumnja na malignu bolest (C5), u dvije je ispitanice i potvrđena. Trećoj je ispitanici dijagnosticirana benigna promjena (fibroadenom).



U skupini ispitanica s BI-RADS 3 kategorijom mamografskih nalaza nije utvrđena razlika u zastupljenosti C3 i C5 kategorija citoloških nalaza s obzirom na patohistološki nalaz (benigno/maligno;  $p = 0,136$ ) (Tablica 3.).

**Tablica 3.** Raspodjela citoloških i patohistoloških nalaza u grupi ispitanica s BI RADS 3 nalazom mamografije (N = 5)

<b>BI-RADS 3</b>	<b>PHD benigno</b>	<b>PHD maligno</b>	<b>Ukupno</b>	<b>p*</b>
C 3	2 (2/3)	-	2 (2/5)	0,136
C 5	1 (1/3)	2 (2/2)	<b>3 (3/5)</b>	0,136
<b>Ukupno</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	

\*Z-test razlike u proporcijama

U skupini ispitanica s mamografski suspektom promjenom (BI-RADS 4) gdje je bila potrebna što brža citološka ili patohistološka obrada, a da bi se potvrdila ili isključila sumnja na malignu bolest, najčešće se i citološki (38 ispitanica) i patohistološki (34 ispitanice) radilo o malignoj bolesti. Kod četiri je ispitanice nalaz citološke punkcije bio lažno pozitivan.

U skupini ispitanica s BI-RADS 4 nalazom mamografije zastupljenost C5 kategorije citološkog nalaza statistički je značajna ( $p < 0,001$ ) (Tablica 4.).

**Tablica 4.** Raspodjela citoloških i patohistoloških nalaza u grupi ispitanica s BI.RADS 4 nalazom mamografije (N = 55)

BI-RADS 4	PHD	PHD	Ukupno	p*
	benigno	maligno		
C1	3 (3/18)	2 (2/37)	5 (5/55)	<b>0,173</b>
C2	8 (8/18)	-	8 (8/55)	<b>&lt; 0,001</b>
C3	3 (3/18)	1 (1/37)	4 (4/55)	<b>0,061</b>
C4	2 (2/18)	<b>8 (8/37)</b>	<b>10 (10/55)</b>	<b>0,344</b>
C5	2 (2/18)	<b>26 (26/37)</b>	<b>28 (28/55)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ukupno</b>	<b>18 (33 %)</b>	<b>37 (67 %)</b>	<b>55 (100 %)</b>	

\*Z-test razlike u proporcijama

U skupini ispitanica s mamografskim nalazom visoko suspektnim na malignu bolest (BI-RADS 5) jedna je ispitanica imala lažno negativan citološki nalaz koji je opisan kao tkivo dojke, a patohistološki se radilo o duktalnom *in situ* karcinomu niskog gradusa. Grupa ispitanica s malignom patohistološkom dijagnozom najčešće je imala C4 i C5 kategoriju citološkog nalaza, a razlika je statistički značajna ( $\chi^2$ ,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.).

**Tablica 5.** Raspodjela citoloških i patohistoloških nalaza u grupi ispitanica s BI-RADS 5 nalazom mamografije (N = 40)

BI-RADS 5	PHD benigno	PHD maligno	Ukupno	p*
C1	-	1 (1/40)	1 (1/40)	
C4	-	3 (3/40)	3 (3/40)	< 0,001
C5	-	36 (90,00 %)	36 (90,00 %)	
<b>Ukupno</b>	<b>-</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	

\*  $\chi^2$  test

U 100 ispitanica učinjena je usporedba citološkog i patohistološkog nalaza iste promjene. Citološku su dijagnozu maligne bolesti (C5) imale 64 (64 %) ispitanice, patohistološki je potvrđena u 62 (78,48 %) ispitanice. U 16 (16 %) ispitanica postavljena je sumnja na malignu bolest (C4), a patohistološki je potvrđena kod 13 ispitanica. Uzorak je punktata kod 6 ispitanica bio nedostatan za postavljanje citološke dijagnoze (C1). Patohistološkim je pregledom kod triju ispitanica dokazana benigna, a kod triju ispitanica maligna bolest dojke (Tablica 6.).

Testiranjem je utvrđeno da se citološka kategorija C5 učestalije javlja kod ispitanica s patohistološki potvrđenom malignom bolesti ( $p < 0,001$ ), dok se citološke kategorije C2 ( $p < 0,001$ ) i C3 ( $p < 0,001$ ) učestalije javljaju među ispitanicama s patohistološki potvrđenom benignom bolesti. Citološke kategorije C1 ( $p = 0,072$ ) i C4 ( $p = 0,857$ ) jednako su zastupljene kod obje skupine PHD nalaza (Tablica 6.).

**Tablica 6.** Raspodjela citoloških kategorija i patohistoloških nalaza (N = 100).

Citološke kategorije	PHD	PHD	Ukupno	p*
	maligno	benigno		
C1	3 (3/79)	3 (3/21)	6 (6/100)	0,072
C2	-	8 (8/21)	8 (8/100)	<b>&lt; 0,001</b>
C3	1 (1/79)	5 (5/21)	6 (6/100)	<b>&lt; 0,001</b>
C4	13 (13/79)	3 (3/21)	16 (16/100)	0,857
C5	62 (78,48%)	2 (2/21)	64 (64,00%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ukupno</b>	<b>79 (79 %)</b>	<b>21 (21 %)</b>	<b>100 (100 %)</b>	

\*Z-test razlike u proporcijama

Dijagnostička vrijednost citodijagnostike izražena je parametrima osjetljivosti, specifičnosti i prediktivnih vrijednosti. Ako se ispitivana dijagnostička metoda koristi za otkrivanje bolesti, rezultati njezine primjene mogu se zbirno prikazati u obliku 2 x 2 tablice. Povezanost citološkog nalaza i patohistološke dijagnoze statistički je značajna ( $p < 0,001$ ) (Tablica 7.).

**Tablica 7.** Usporedba citološkog i patohistološkog nalaza

Citološki nalaz	Patohistološki nalaz		Ukupno	p*
	Maligno	Benigno		
<b>Maligno</b>	75	5	<b>80</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Benigno</b>	4	16	<b>20</b>	
<b>Ukupno</b>	<b>79</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	

\*Fisherov egzaktni test

Osjetljivost citologije je 95 %, specifičnost 76,2 %, pozitivna prediktivna vrijednost 93,7 %, a negativna prediktivna vrijednost 80 %.

## 5. RASPRAVA

Rak dojke najčešće je sijelo raka u žena. Mamografski probir, usprkos pojavi drugih metoda oslikavanja s dobrom dijagnostičkom točnošću, i dalje ostaje najprihvatljiviji način ranog otkrivanja raka. Program ranog otkrivanja raka dojke kompleksni je multidisciplinarni pothvat kojem je cilj smanjenje pobola i smrtnosti, bez neželjenih posljedica za zdravlje sudionica u probiru (19).

Prema podacima Registra za rak u Hrvatskoj je u 2015. godini zabilježeno 2748 novooboljelih žena, a od te zloćudne bolesti u 2017. godini umrle su 853 žene (20).

Jedan od učinaka programa probira za rak dojke bilo je i usmjeravanje dijagnostičkog procesa za promjene u dojci, što i jest dovelo do primjene danas općeprihvaćenoga koncepta za pregled palpabilnih i radiološki (slikovnim metodama) otkrivenih nepalpabilnih promjena dojke. Većina europskih zemalja, a među njima i Republika Hrvatska, usvojila je pristup tzv. trostrukog testa, čiji je dio citološka punkcija tankom iglom (21).

Istraživanje je obuhvatilo 1554 ispitanice kojima je tijekom tri ciklusa Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke u OBŽ-u (od listopada 2006. do prosinca 2014. godine), mamografski nalaz klasificiran BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijom te kojima je tijekom daljnje dijagnostičke obrade učinjena i citološka punkcija palpabilne promjene te ultrazvučni pregled i ultrazvukom vođena citološka punkcija nepalpabilne tvorbe u dojci. U 100 ispitanica je bilo moguće nalaz citološke punkcije usporediti s konačnom patohistološkom dijagnozom. Mamografski nalaz 95 (95 %) ispitanica bio je suspektan i visoko suspektan na malignu bolest dojke (BI-RADS 4 i BI-RADS 5). Potvrđena je statistički značajna povezanost između BI-RADS kategorija i patohistoloških / citoloških nalaza. Maligna je bolest dojke patohistološki potvrđena u 77 ispitanica sa suspektnim i visoko suspektnim kategorijama mamografskih nalaza (BI-RADS 4 i BI-RADS 5). Malignu su bolest dojke imale i 2 ispitanice s BI-RADS 3 mamografskim nalazom.

Citološkom je punkcijom kod triju ispitanica s mamografskim BI-RADS 3 nalazom postavljena sumnja na malignu bolest (C5), u dvije je ispitanice i potvrđena, dok je trećoj ispitanici dijagnosticiran fibroadenom. Fibroadenomi su ujedno i najčešći razlog lažno pozitivnih dijagnoza (22, 23).

U grupi ispitanica s mamografski suspektnom promjenom (BI-RADS 4) najčešće se i citološki (38 ispitanica) i patohistološki (34 ispitanice) radilo o malignoj bolesti. Benignu bolest dojke imalo je 18 ispitanica, a patohistološki se najčešće radilo o fibrocističnoj mastopatiji.

Kod 4 ispitanice citološki je nalaz bio lažno pozitivan, citološkim je nalazom postavljena sumnja (C4) ili su maligne značajke za citologa bile nedvojbene (C5). Kod ispitanice s C4 kategorijom citološkog nalaza nađena je sklerozirajuća adenoza. Kod ispitanica s C5 kategorijom radilo se o fibroadenom i fibrocističnoj mastopatiji.

U trima je ispitanicama citološki nalaz bio lažno negativan. Kod dvije je ispitanice citološki uzorak bio nedostatan (C1), a imale su invazivni duktalni rak dojke. Kod treće ispitanice citološki je dijagnosticirana hiperplazija žljezdanog epitela s atipijama (C3), za koju je preporučena ekstirpacija tvorbe i PHD. Konačna je dijagnoza upućivala na lobularni *in situ* rak dojke.

Citološka analiza češće ima lošije rezultate u dijagnostici lobularnoga raka od ostalih tipova raka dojke, pri čemu se stopa lažno negativnih nalaza kreće od 4 % do 39,5 % (24, 25), što je i razumljivo s obzirom na njegovu neupadnu morfologiju – čine ga male stanice s umjerenom atipijom uz koje se najčešće nalaze stanice benignog izgleda (26).

Kategorije C3 i C4 ustrojene su kao dvije kategorije neodređenih nalaza, a koriste se kada postoji nesigurnost u postavljanju jasno benigne ili jasno maligne dijagnoze, a često se ističe da se njima želi smanjiti mogućnost lažno pozitivne ili lažno negativne dijagnoze (27, 28).

Kategorija citološki suspektnih nalaza (C4) uključuje one aspirate u kojih su abnormalnosti stanica takve da je citolog gotovo siguran kako je riječ o malignim stanicama, ali ne može sa sigurnošću dati jasnu malignu dijagnozu, najčešće zato što je uzorak loše očuvan, a postoje neke stanice s morfološkim odlikama malignosti. Stupanj abnormalnosti trebao bi biti jači nego u prethodnoj (C3) kategoriji. Uzorak ima benigni izgled s velikim brojem golih jezgara i/ili kohezivnih staničnih nakupina, ali i s prisutnim malobrojnim stanicama koje pokazuju jasne maligne odlike. Neki autori navode da se u razmazima koji su ocijenjeni kao atipični, daljnjom obradom našlo i do 50 % karcinoma, dok su razmazi ocijenjeni kao suspektni, gotovo svi na kraju bili maligni. Iz toga jasno slijedi da nalaze kategorija C3 i C4 treba svakako dalje razjasniti (29, 30).

U grupi ispitanica s mamografskim nalazom visoko suspektnim na malignu bolest (BI-RADS 5) jedna je ispitanica imala lažno negativan citološki nalaz. Na odstranjenoj tvorbi pronađen je duktalni *in situ* rak dojke niskog gradusa. Citološki nalaz bio je nedostatan (C1). Citološki nalazi većine ispitanica te grupe najčešće su bili C4 i C5 kategorija, koje su i patohistološki potvrđene.

Najčešće benigne promjene povezane s kategorijama C3 i C4 jesu fibroadenomi, fibrocistične promjene, radijalni ožiljak i papilomi (31, 32).

U 100 ispitanica je učinjena usporedba citološkog i patohistološkog nalaza iste promjene. Citološku su dijagnozu maligne bolesti (C5) imale 64 (64 %) ispitanice, patohistološki je potvrđena u 62 (78,48 %) ispitanice. Dvije su ispitanice imale lažno pozitivan citološki nalaz. U 16 (16 %) ispitanica postavljena je sumnja na malignu bolest (C4), a patohistološki potvrđena u njih 13. Uzorak je u 6 ispitanica bio nedostatan za postavljanje citološke dijagnoze (C1), patohistološkim pregledom u trima ispitanicama dokazana je benigna, a u trima ispitanicama maligna bolest dojke. Nalazi usporedbe citološkog i patohistološkog nalaza sukladni su nalazu sličnog istraživanja (33).

Udio benignih nalaza u C3 kategoriji iznosi 55 – 70 % (31), a u C4 kategoriji 0 – 30 % (36). Stopa malignih nalaza za C3 i C4 kategoriju iznosi 12 – 89 % (23, 26, 32, 36, 37).

U kategoriji suspektnih (C4) nalazi se najveći broj lažno pozitivnih nalaza, za koje je revizijom utvrđeno da je riječ o pogreškama interpretacije, uz isticanje potrebe patohistološke potvrde citoloških nalaza C4 kategorije (34).

Lažno pozitivnih nalaza u pravilu je malo, a mogući su razlozi proliferativne promjene u duktalnoj ili lobularnoj hiperplaziji te sklerozirajući papilom i sklerozirajuća adenoza (35-37).

U C3 kategoriji citoloških nalaza u najvećem broju slučajeva radi se o benignoj bolesti. U C4 kategoriji patohistološki se u najvećem broju slučajeva dijagnosticira maligna bolest (38).

Citološki nalazi C3 i C4 kategorije zahtijevaju u pravilu patohistološku verifikaciju biopsijom širokom iglom kako bi se optimiziralo planiranje terapije i došlo do konačne dijagnoze bez odlaganja (39).



Osjetljivost citologije u dijagnostici promjena u dojci u našem istraživanju je 95 %, specifičnost 76,2 %, pozitivna prediktivna vrijednost 93,7 % i negativna prediktivna vrijednost 80 %.

Podudarnost citološkog i patohistološkog nalaza u sličnom istraživanju iznosila je 95,52 %. Osjetljivost je bila 88,24 %, specifičnost 100 %, pozitivna prediktivna vrijednost 100 %, a negativna prediktivna vrijednost 93,26 % (40).

Citološka punkcija tankom iglom pouzdana je metoda za dijagnostiku većine benignih i malignih lezija u dojci. Citološka punkcija u mnogim centrima prva je dijagnostička metoda za obradu ispitanica s abnormalnim mamografskim i kliničkim nalazom (41).

Citodijagnostiku treba uključiti u programe probira za rak dojke kroz multidisciplinarni pristup kojim se smanjuju njena dijagnostička ograničenja. Omogućuje brzu i pouzdanu dijagnozu, pacijenti ju prihvaćaju, komplikacije su neznatne, a kada je potrebno uzorke dobivene aspiracijskom punkcijom tankom iglom moguće je koristiti za provedbu dodatnih analiza (imunocitokemijskih i molekularnih) (42).

Rezultate citodijagnostike dojke nužno je promatrati u kontekstu kliničkih i slikovnih nalaza. Ako postoji suglasje svih triju modaliteta unutar trostrukog testa (klinička, slikovna, citološka), dijagnostička točnost iznosi 100 %.

U dijagnostici je nužno pronaći ravnotežu između osjetljivosti i specifičnosti kako bi broj stvarno pozitivnih i lažno pozitivnih bio prihvatljiv. Multidisciplinarnim pristupom, pridržavanjem Smjernica za osiguranje kvalitete i sustavnom edukacijom svih osoba uključenih u dijagnostiku moguće je smanjiti broj nepotrebnih pregleda kao i broj lažno negativnih nalaza.

## 6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Kategorije BI-RADS 3 i BI-RADS 4 mamografskih nalaza učestalije su kod ispitanica s patohistološki verificiranom benignom bolesti dojke. Kategorija BI-RADS 5 učestalija je kod ispitanica s malignom bolesti dojke.
- U skupini ispitanica s BI-RADS 3 kategorijom mamografskih nalaza nije utvrđena razlika u zastupljenosti kategorija citoloških nalaza s obzirom na patohistološki nalaz.
- U skupini ispitanica s BI-RADS 4 kategorijom mamografskih nalaza najčešće je citološki i patohistološki dijagnosticirana maligna bolest dojke. Zastupljenost C5 kategorije citološkog nalaza statistički je značajna.
- U skupini ispitanica s mamografskim nalazom visoko suspektnim na malignu bolest (BI-RADS 5) postoji statistički značajno slaganje citološki suspektnih/malignih i patohistološki malignih dijagnoza.
- Citološka kategorija C5 učestalija je kod ispitanica s patohistološki dijagnosticiranom malignom bolesti dojke. Citološke kategorije C2 i C3 učestalije su kod ispitanica s patohistološki dijagnosticiranom benignom bolesti dojke.
- Osjetljivost citologije u dijagnostici promjena u dojci otkrivenih tijekom provedbe probira za rak dojke iznosi 95 %, specifičnost 76,2 %, pozitivna prediktivna vrijednost 93,7 % i negativna prediktivna vrijednost 80 %.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Učiniti usporedbu citološke i patohistološke dijagnoze kod ispitanica s BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijama mamografskih nalaza te odrediti vrijednosti citologije u dijagnostici promjena u dojci otkrivenih kroz provedbu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke u Osječko-baranjskoj županiji.

**Ustroj studije:** Retrospektivna poredbena studija.

**Materijali i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 1554 ispitanice kojima je tijekom provedbe programa probira za rak dojke mamografski nalaz klasificiran BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijom. Citološki nalazi klasificirani su u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici raka dojke (C1 – C5) i uspoređeni s patohistološkom dijagnozom.

**Rezultati:** Kategorije BI-RADS 3 i BI RADS 4 mamografskih nalaza učestalije su kod ispitanica s benignom bolesti dojke u odnosu na ispitanice s malignom bolesti dojke. Kategorija BI-RADS 5 učestalija je kod ispitanica s malignom bolesti dojke. Citološka kategorija C5 učestalija je kod ispitanica s dijagnosticiranom malignom bolesti dojke. Citološke kategorije C2 i C3 učestalije su kod ispitanica s dijagnosticiranom benignom bolesti dojke. Osjetljivost citologije u dijagnostici promjena u dojci otkrivenih tijekom provedbe probira za rak dojke iznosi 95 %, specifičnost 76,2 %, pozitivna prediktivna vrijednost 93,7 %, a negativna prediktivna vrijednost 80 %.

**Zaključak:** Citološka punkcija tankom iglom pouzdana je i jednostavna metoda za dijagnostiku lezija u dojci otkrivenih tijekom provedbe probira za rak dojke. Rezultate citodijagnostike dojke nužno je promatrati u kontekstu kliničkih i slikovnih nalaza.

**Ključne riječi:** citološka punkcija, probir za rak dojke, dijagnostička točnost

## **8. SUMMARY**

### **Role of fine needle aspiration cytology in breast cancer screening**

**Objectives:** The aim of this paper was to compare the cytological and pathohistological findings in patients with BI-RADS 3, BI-RADS 4 and BI-RADS 5 mammography findings and to determine the importance of cytology findings in the diagnosis of breast changes detected through the implementation of the National Breast Cancer Screening Program in Osijek - Baranja County.

**Study design:** Retrospective comparative study.

**Materials and Methods:** The study included 1554 respondents classified with BI-RADS 3, BI-RADS 4 and BI-RADS 5 mammography findings in the national breast cancer screening program. Cytological findings were classified according to the European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (C1 – C5) and compared with pathohistological diagnosis.

**Results:** BI-RADS 3 and BI RADS 4 categories of the mammography findings were more common in patients with benign breast disease compared to patients with malignant breast disease. BI-RADS 5 category is more frequent in patients with malignant breast disease. Category C5 is more common in patients with malignant breast disease. Categories C2 and C3 are more frequent in patients with benign breast disease. Sensitivity of breast cytology detected during the breast cancer screening program is 95 %, specificity is 76.2 %. positive predictive value is 93.7 %, and negative predictive value is 80 %.

**Conclusion:** Fine-needle aspiration cytology is a reliable and simple method for breast lesions detected in breast cancer screening program. The results of breast cytology must be observed in the setting of clinical and imaging findings.

**Key words:** fine-needle aspiration cytology, breast cancer screening, diagnostic accuracy

## 10. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 639-58.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Patronažne sestre u provedbi nacionalnih programa ranog otkrivanja raka. U: R Stevanović, urednik. Zagreb; 2015. Str. 10-19.
3. Pliva zdravlje. Žensko zdravlje. Rak dojke. Dostupno na adresi: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28244/Rak-dojke.html>. Datum pristupa: 26.04.2017.
4. Tomek R, D Vrbanec, P Podolski. Znanjem protiv raka dojke (informacijska knjižica za bolesnice). 3.izd. Zagreb: Hrvatska liga protiv raka; listopad 2015.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015.godinu. Zagreb; 2016.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Tjedan ženskog zdravlja. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/novosti/tjedan-zenskog-zdravlja/>. Datum pristupa: 17.05.2017.
7. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Zagreb; lipanj 2006. Dostupno na adresi: <https://zdravlje.gov.hr/>. Datum pristupa: 25.7.2018.
8. Vlačić Z, Stanec Z. Kliničke smjernice za okoplastično liječenje raka dojke. Zagreb; Hrvatski liječnički zbor; 2013.
9. Kocjan G. Needle aspiration cytology of the breast: current perspective on the role in diagnosis and management. Acta Med Croatica. 2008;62:391-401.
10. Pajtler M, Uloga citologa u otkrivanju ranog raka dojke. U: Suvremeni pristupi u dijagnostici i liječenju tumora dojke. Zbornik radova. Program trajnog medicinskog usavršavanja. Poslijediplomski tečaj I. kategorije. Osijek. Medicinski fakultet Osijek; travanj 2009.
11. Suman K, Sameer, A Mukherjee. Triple Test in Carcinoma Breast. J Clin Diag Res. 2014;8(10):9-11.
12. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, i sur. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009;27:1160-1167.
13. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System. Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/346529-overview#a2>. Datum pristupa: 01.05.2017.

14. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):409-30.
15. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614–22.
16. Fied AS, Schmitt F, Vielh P. IAC Standardized Reporting of Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology. *Acta Cytologica.* 2017;61:3–6.
17. Ivanković I sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu: 1988.
18. Raslich M.A, Markert RJ, Stutes S. Odabir i tumačenje dijagnostičkih pretraga. *Biochemia medica* 2007;17;151-161. Dostupno na adresi:<http://hrcak.srce.hr/18122>. Datum pristupa: 17.04.2019.
19. Šupe Parun A, Kovačević J. Epidemiološke smjernice za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka dojke. U: Capak K, urednik. Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2017. str: 1-5.
20. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Dostupno na adresi :<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/nacionalni-program-ranog-otkrivanja-raka-dojke/> datum pristupa 20.6.2019
21. Kocjan G. Needle aspiration cytology of the breast: current perspective on the role in diagnosis and management. *Acta Med Croatica.* 2008 Oct;62(4):391–401.
22. Tran PVT, Lui PCW, Yu AMC, Vinh PT, Chau HHL, Ma TKF, et al. Atypia in fine needle aspirates of breast lesions. *J. Clin. Pathol.* 2010;63(7):585–91.
23. Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, Bordon R, Fessia L. Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesions: analysis of a series of 4,110 cases. *Diagn. Cytopathol.* 1998;18(6):462–7.
24. Hwang S, Ioffe O, Lee I, Waisman J, Cangiarella J, Simsir A. Cytologic diagnosis of invasive lobular carcinoma: factors associated with negative and equivocal diagnoses. *Diagn. Cytopathol.* 2004 Aug;31:87–93.

25. Tan SM, Behranwala KA, Trott PA, Nasiri NA, Moskovic E, Brown G, et al. A retrospective study comparing the individual modalities of triple assessment in the pre-operative diagnosis of invasive lobular breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:203–8.
26. Menet E, Becette V, Briffod M. Cytologic diagnosis of lobular carcinoma of the breast: experience with 555 patients in the Rene Huguenin Cancer Center. *Cancer.* 2008;114:111–7.
27. Kocjan G. Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles and dilemmas. Birkhäuser; 2006.
28. Bak M, Konyár É, Schneider F, Bidlek M, Szabó É, Nyári, T, Kásler M. The “gray zone” in fine-needle aspiration cytology of the organized mammography screening. Cytohistological correlation. *Orvosi Hetilap.* 2011;152:292-5
29. Capak K, urednik. Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2017. Str 118.
30. Referenca: Mitra S, Dey P. Grey zone lesions of breast: Potential areas of error in cytology. *J Cytol.* 2015;32:145–152.
31. Deb RA, Matthews P, Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. An audit of “equivocal” (C3) and “suspicious” (C4) categories in fine needle aspiration cytology of the breast. *Cytopathology.* 2001;12:219–26
32. Mottahedeh M, Rashid MH, Gateley CA. Final diagnoses following C3 (atypical, probably benign) breast cytology. *Breast.* 2003;12:276–9.
33. International Journal of Breast Cancer. Correlation between Fine-Needle Aspiration Cytology and Histology for Palpable Breast Masses in a Nigerian Tertiary Health Institution. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/ijbc/2015/742573/> . Datum pristupa 22.06.2019.
34. Kanhoush R, Jorda M, Gomez-Fernandez C, Wang H, Mirzabeigi M, Ghorab Z, et al. “Atypical” and “suspicious” diagnoses in breast aspiration cytology. *Cancer.* 2004 Jun 25;102(3):164–7.

35. He Q, Fan X, Yuan T, Kong L, Du X, Zhuang D, et al. Eleven years of experience reveals that fine-needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Breast*. 2007 Jun;16(3):303–6.
36. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, Momiyama N, Chishima T, Nakatani Y, et al. False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer*. 2007;14(4):388–92.
37. Saad RS, Kanbour-Shakir A, Syed A, Kanbour A. Sclerosing papillary lesion of the breast: a diagnostic pitfall for malignancy in fine needle aspiration biopsy. *Diagn. Cytopathol*. 2006 Feb;34(2):114–8.
38. Bak M, Konyár É, Schneider F, Bidlek M, Szabó É, Nyári T, Kásler M. The “gray zone” in fine-needle aspiration cytology of the organized mammography screening. Cytohistological correlation. *Orvosi Hetilap*. 2011;152:292-5.
39. Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, Calabrese M, Baccini P, Gallo M et al. Clinical decision-making in atypical and suspicious categories in fine-needle aspiration cytology of the breast. *Anticancer Res*. 2015 35:2369-74.
40. Waghmare RS, Sakore DS, Rathod SB. Fine needle aspiration cytology of breast lesions and correlation with histopathology. *Int J Res Med Sci*. 2016;4:4416-21.
41. Yu YH, Wei W, Liu JL. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012. Dostupno na adresi: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-41>. Datum pristupa: 19.7.2018.
42. Manfrin E, Mariotto R, Remo A, Reghellin D, Dalfior D, Falsirollo F et al. Is There a Role for FNAC in Breast Cancer Screening Experience of the Verona Mammographic Breast Cancer Screening Program With Real-time Integrated Radiopathologic Activity (1999–2004). *CancerCytopath*. 2008;114:74-82.



## **11. ŽIVOTOPIS**

**Jelena Pavlović**

Datum i mjesto rođenja: 11.01.1994., Nova Gradiška, Republika Hrvatska

Adresa: Frankopanska 16, Adžamovci, 35420 Staro Petrovo Selo

E-mail adresa: jelena.irmaa@gmail.com

Mobitel: 0921842873

### **Obrazovanje:**

2008. – 2012.: Opća gimnazija Nova Gradiška

2012. – 2015.: Zdravstveno veleučilište Zagreb – preddiplomski stručni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika

2015. – 2019.: Medicinski fakultet Osijek – diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika

### **Nagrade i priznanja :**

Dobitnica priznanja za najuspješniju studenticu prve godine preddiplomskog stručnog studija medicinsko laboratorijske dijagnostike u akademskoj godini 2012./2013.

Dobitnica stipendije fakulteta za najuspješniju studenticu druge godine preddiplomskog stručnog studija medicinsko laboratorijske dijagnostike u akademskoj godini 2013./2014.

Dobitnica priznanja za najuspješniju diplomanticu preddiplomskog stručnog studija medicinsko laboratorijske dijagnostike u akademskoj godini 2014./2015.